

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①① N° de publication : 2.085.665  
(A n'utiliser que pour  
le classement et les  
commandes de reproduction.)  
②① N° d'enregistrement national : 71.07367  
(A utiliser pour les paiements d'annuités,  
les demandes de copies officielles et toutes  
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

①③ DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION

1<sup>re</sup> PUBLICATION

②② Date de dépôt..... 3 mars 1971, à 16 h 50 mn.  
④① Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 52 du 31-12-1971.

⑤① Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00//C 07 c 129/00.

⑦① Déposant : Société dite : FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT,  
résidant en République Fédérale d'Allemagne.

Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Simonnot, Rinuy, Santarelli.

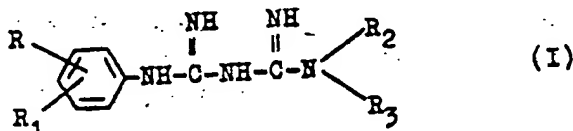
⑤④ Nouveaux biguanides substitués, doués d'activité antihyperglycémique.

⑦② Invention de :

③③ ③② ③① Priorité conventionnelle : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le  
3 mars 1970, n. P 20 09 743.2 et demande de brevet d'amendement déposée le  
13 octobre 1970 au nom de la demanderesse.*

BG

- Il est connu que toute une série de biguanides substitués possède une activité hypoglycémique. C'est à ce titre que l'on trouve, dans le commerce, le phénylbiguanide, le n-butylbiguanide et le N,N-diméthylbiguanide, pour le traitement du diabète.
- 5 Toutefois, tous ces composés présentent l'inconvénient que leur action hypoglycémique n'est exercée qu'à de fortes doses et que, pour cette raison, il existe le danger d'une intolérance en cas de traitement prolongé [voir H. Mehnert et H.S. Sadow "Oral Hypoglycaemic Agents", page 281, Academic Press, Londres, 1969].
- 10 L'invention concerne des biguanides de formule générale :



- 15 et leurs sels d'acides non toxiques ; dans cette formule, R et R<sub>1</sub> peuvent être semblables ou différents et représentent du fluor, un reste alkyle ou alcényle (en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>) à chaîne droite ou ramifiée, qui peut contenir éventuellement 1 à 3 atomes de fluor,
- 20 un reste cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou cycloalcényle (en C<sub>5</sub> à C<sub>8</sub>), un reste alkoxy ou alkylmercapto (en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>), un groupe alkylsulfonyle (en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ou un groupe nitrile, R<sub>1</sub> peut, en outre, désigner de l'hydrogène, du chlore ou du brome, R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle, alcényle, cycloalkyle ou alkoxyalkyle
- 25 en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>8</sub>, qui peut aussi être ramifié au cas où il contient plus de 3 atomes de carbone, et R<sub>3</sub> désigne de l'hydrogène ou a la même définition que R<sub>2</sub>, les symboles R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant être semblables ou différents et ne pouvant pas contenir, ensemble, plus de 9 atomes de carbone.
- 30

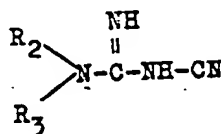
Les composés conformes à l'invention exercent une action antihyperglycémique très supérieure à celle des biguanides connus ; c'est pourquoi on peut les utiliser à des doses plus faibles et par conséquent les manipuler sans danger comme produits du commerce.

- 35 La préparation des nouveaux biguanides s'effectue au moyen de procédés dont le principe est connu [voir F. Kurzer et E.D. Pichfork, "Fortschritte der chemischen Forschung", tome 10,

page 375 (1968)] ; ainsi, on peut additionner, par exemple, des amines de formule générale :



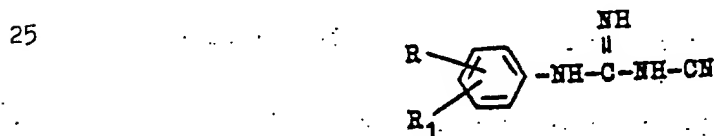
(dans laquelle R et R<sub>1</sub> ont les définitions données ci-dessus), telles quelles ou sous la forme de leurs sels avec des groupes nitrile  
10 de dicyandiamides de formule générale :



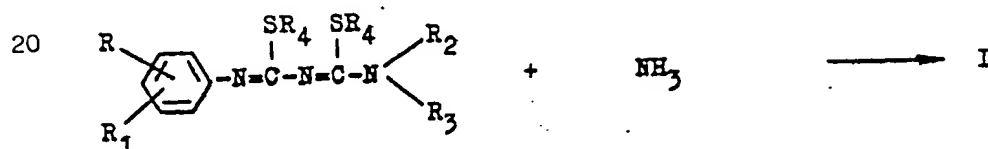
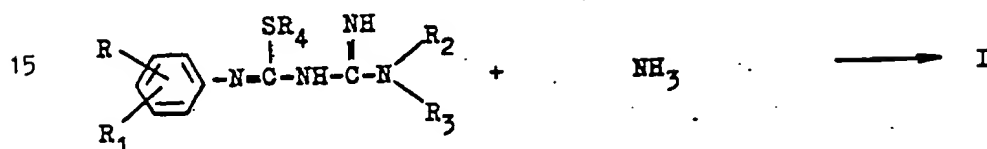
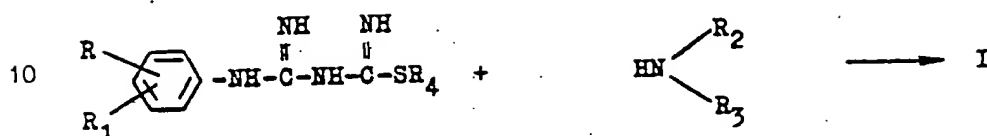
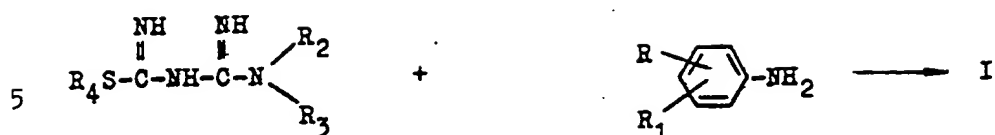
(dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les définitions données ci-dessus),  
ou bien fixer des amines de formule générale :



telles quelles ou sous la forme de leurs sels, par addition sur des groupes nitrile de dicyandiamides de formule générale :



30 mais on peut aussi préparer les N<sub>1</sub>-aryl-N<sub>5</sub>-alkylbiguanides conformes à l'invention, en échangeant, dans des dérivés de thio- ou dithiobiuret ou dans leurs dérivés S-alkyliques, le groupe mercapto ou le groupe S-alkylmercapto contre un groupe amino, alkylamino ou arylamino, comme cela est représenté par les formules  
35 générales suivantes, dans lesquelles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ont les définitions indiquées et R<sub>4</sub> désigne de l'hydrogène ou un groupe alkyle (en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) :



25 L'action antihyperglycémique peut être mise en évidence dans l'essai suivant :

Après plusieurs administrations par voie orale de la substance active, on fait absorber par voie orale à des rats à jeun, du glucose dissous dans une solution physiologique de chlorure de sodium. La glycémie des animaux traités avec un biguanide actif  
 30 s'élève moins fortement, proportionnellement à la dose, que chez les animaux non traités. On effectue la mesure 30 et/ou 60 minutes après l'absorption du glucose. La dose indiquée est la dose individuelle administrée dans chaque cas, qui provoque une réduction  
 35 tion de l'hyperglycémie, après l'absorption du glucose, significative par rapport à un groupe témoin non traité ( $P < 0,05$ ).

Exemple 1

On mélange 18,8 g (0,1 mole) de p-éthylphényldicyandiamide et 8,2 g (0,1 mole) de chlorhydrate d'éthylamine et on chauffe le mélange pendant 1 heure à 160°. L'huile formée est dissoute à chaud dans 100 ml d'isopropanol. On obtient par refroidissement 15,6 g (58 %) de N<sub>1</sub>-p-éthylphényl-N<sub>5</sub>-éthylbiguanide sous la forme du chlorhydrate, fondant à 165-167°.

Exemple 2

On fait réagir, comme dans l'exemple 1, 17,4 g (0,1 mole) de p-tolyldicyandiamide et 16,6 g (0,1 mole) de chlorhydrate de n-octylamine. On obtient 16,2 g (48 %) de N<sub>1</sub>-p-tolyl-N<sub>5</sub>-n-octylbiguanide sous la forme du chlorhydrate fondant à 183-185°.

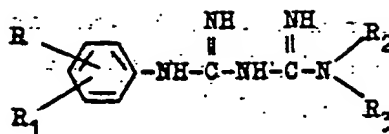
Exemple 3

On agite à 160° pendant 2 heures 16 g (0,1 mole) de chlorhydrate de p-anisidine et 14 g (0,1 mole) de n-butyldicyandiamide. Par recristallisation dans l'isopropanol, on obtient 11,3 g (34 %) de chlorhydrate de N<sub>1</sub>-p-anisyl-N<sub>5</sub>-n-butylbiguanide fondant à 186°.

Exemple 4

On agite dans un autoclave à 50° pendant 6 heures, 13,9 g de N-p-tolyl-N<sub>1</sub>-n-pentylguanilthiourée, 12 g d'oxyde de mercure et 100 ml d'ammoniac à 17 % dissous dans du méthanol. On isole les substances insolubles par filtration à la trompe, on concentre, on ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 2N et on fait recristalliser le résidu dans de l'isopropanol, après une nouvelle concentration. On obtient 6 g (38 %) de N<sub>1</sub>-p-tolyl-N<sub>5</sub>-n-pentylbiguanide sous la forme du chlorhydrate fondant à 215°.

Le tableau suivant indique une série de biguanides conformes à l'invention. L'action antihyperglycémique de quelques substances est indiquée en vis-à-vis de celle du n-butylbiguanide (buformine) choisi comme substance de comparaison.





R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion du chlorhy- drate	Dose (rat) mg/kg	DL <sub>50</sub> (rat) mg/kg
4-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	165-167°		
4-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	202-204°		
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	190-192°	4	198
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	207-209°	4	87
4-CH <sub>3</sub>	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	227-229°	4	302
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	215°		
4-CH <sub>3</sub>	H	iso-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	212°		
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	201°		
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	H	183-185°		
4-CH <sub>3</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -	H	218-220°		
4-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	175-177°		
4-CH <sub>3</sub>	H	(-CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	185-187°		
3-CH <sub>3</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	188°	3,5	360
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	207-209°	10	600
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	194-195°	10	288
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	165-167°		
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	160°	2,5	208

71 07367

2085665

6

R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Point de fusion du chlorhy- drate	Dose (rat) mg/kg	DL <sub>50</sub> (rat) mg/kg
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	196-198°	4	204
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	221-222°	2,5	233
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	194-196°		
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -OCH <sub>3</sub>	H	146-149°	10	360*
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-CH <sub>2</sub> - 	H	205-207°		
4-F <sub>3</sub> C	H	Allyl		207-208°		
4-F <sub>3</sub> C	H			242-244°		
4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		193°		
4-n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>		186-188°	10	>1000
4-tert-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		217-219°		
4-F	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		238°	5	367
4-CH <sub>3</sub> O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>		162-164°		
4-CH <sub>3</sub> O	H	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		169-171°		
4-CH <sub>3</sub> O	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		186°		
4-CH <sub>3</sub> O	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		207-209°	10	808
3-CH <sub>3</sub> O	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		168-170°	2,5	452*
3-CH <sub>3</sub> O	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		191-193°	2,5	552*
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		165-167°		
4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O	H	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		226-228°		
3-CHF <sub>2</sub>	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		148-150°	5	450
2-CH <sub>3</sub> O	5-Cl	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		242-244°		
2-CH <sub>3</sub> O	5-Cl	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		253-255°		
4-F	H	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	206-208°	5	
4-F	H	iso-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	213-215°	5	500

COPY

71 07367

7

2085665

3-Cl	4-CH <sub>3</sub> O	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	201-203°
3-CH <sub>3</sub> O	4-CH <sub>3</sub>	iso-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	195-197°
3-Cl	4-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	187-188°
4-Cl	3-CH <sub>3</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	180°

---

5	Chlorhydrate de bufornine	16	220
---	---------------------------	----	-----

---

\* DL<sub>50</sub>, souris, voie orale

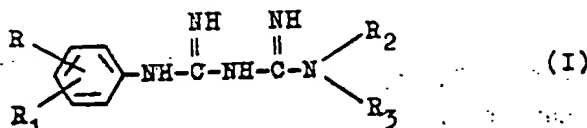
COPY



REVENDICATIONS

1. Nouveaux biguanides, et leurs sels d'acides non toxiques, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale :

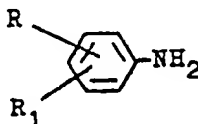
5



- 10 dans laquelle R et R<sub>1</sub> peuvent être semblables ou différents et représentent du fluor, un reste alkyle ou alcényle (en C<sub>1</sub> à C<sub>6</sub>) à chaîne droite ou ramifiée, qui peut contenir éventuellement 1 à 3 atomes de fluor, un reste cycloalkyle, cycloalkylalkyle ou cycloalcényle (en C<sub>5</sub> à C<sub>8</sub>), un reste alkoxy ou alkylmercapto  
 15 (en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>), un groupe alkylsulfonyl (en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub>) ou un groupe nitrile, R<sub>1</sub> peut, en outre, désigner de l'hydrogène, du chlore ou du brome, R<sub>2</sub> représente un groupe alkyle, alcényle, cycloalkyle ou alkoxyalkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>12</sub>, de préférence en C<sub>2</sub> à C<sub>8</sub>, qui peut aussi être ramifié au cas où il contient plus de 3 atomes de  
 20 carbone, et R<sub>3</sub> désigne de l'hydrogène ou a la même définition que R<sub>2</sub>, les symboles R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> pouvant être semblables ou différents et ne pouvant pas contenir, ensemble, plus de 9 atomes de carbone.
2. Médicament doué notamment d'activité antihyperglycémique, caractérisé par le fait qu'il présente une teneur en un composé  
 25 suivant la revendication 1.

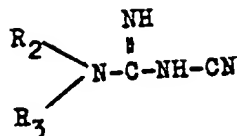
3. Médicament selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il est sous une forme administrable par voie orale.

4. Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale donnée dans la revendication 1, caractérisé par  
 30 le fait qu'on fait réagir des amines de formule générale :



telles quelles ou sous la forme de leurs sels, avec des composés de formule générale :

5

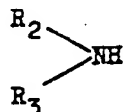


(les symboles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant les définitions données dans la revendication 1).

10

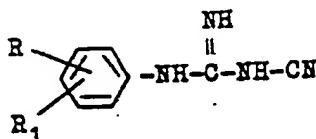
5. Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale donnée dans la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir des amines de formule générale :

15



telles quelles ou sous la forme de leurs sels, avec des composés de formule générale :

20



25 (les symboles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant les définitions données dans la revendication 1).

6. Procédé de préparation de composés répondant à la formule générale donnée dans la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on échange, dans des dérivés de thio- ou de dithiobiuret  
30 correspondants ou dans leurs dérivés S-alkyliques, les groupes mercapto et S-alkylmercapto, d'une façon connue en soi, contre des groupes amino, alkylamino ou arylamino (les symboles R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> ayant les définitions données dans la revendication 1).